

II Colon Cancer in Cancer and Leukemia Group B 9581 (Alliance)[J]. J Clin Oncol, 2016, 34(25):3047-3053.

[9] Chu QD, Zhou M, Medeiros K, et al. Positive surgical margins contribute to the survival paradox between patients with stage II B/C (T4N0) and stage III A (T1-2N1, T1N2a) colon cancer[J]. Surgery, 2016, 160(5): 1333-1343.

[10] Ediriweera DS, Kumara S, Deen KI, et al. Comparison of hazard of death following surgery for colon versus rectal cancer[J]. Ceylon Med J, 2016, 61(2):52-55.

[11] Morinaga N, Tanaka N, Shitara Y, et al. Ten-Year Survival of a Patient Treated with Stereotactic Gamma Knife Radiosurgery for Brain Metastases from Colon Cancer with Ovarian and Lymph Node Metastases: A Case Report[J]. Case Rep Gastroenterol, 2016, 10(1):199-206.

[12] Tashiro Y, Murakami M, Otsuka K, et al. Intrathoracic Hernia after Total Gastrectomy[J]. Case Rep Gastroenterol, 2016, 10(1):1-6.

[13] Chen HJ, Wei Z, Sun J, et al. A recellularized human colon model identifies cancer driver genes[J]. Nat Biotechnol, 2016, 34(8):845-851.

[14] Rizzuto A, Palaia I, Vescio G, et al. Multivisceral resection for occlusive colorectal cancer: Is it justified? [J]. Int J Surg, 2016(Suppl 1):S142-S147.

[15] Groom K, Penna M, Arul D, et al. Capecitabine-related liver lesions: sinusoidal dilatation mimicking liver metastasis[J]. Clin Case Rep, 2016, 4(6):545-548.

(收稿日期:2016-12-24 修回日期:2017-01-22)

• 临床探讨 •

MMP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中的表达和临床意义分析

陈晓燕

(山东省泰安市妇幼保健院病理科 271000)

摘要:目的 探讨基质金属蛋白酶-14(MMP-14)和膜细胞骨架连接蛋白 Ezrin 在子宫内膜癌中的表达情况,并分析其临床意义。方法 收集于该院接受治疗的 90 例子宫内膜癌患者作为研究对象,采集其癌组织和癌旁组织,同时收集 30 例健康子宫内膜组织作为对照组,分别检测 MMP-14 和 Ezrin 的表达情况,并分析其表达与年龄、分化程度、TNM 分期、肌层浸润深度及淋巴转移的关系,评估临床意义。结果 MMP-14 在健康子宫内膜组织、癌旁组织和癌组织中表达阳性率分别为 33.3%、38.9%、85.6%,Ezrin 表达阳性率分别为 40.0%、43.3%、90.0%。子宫内膜癌组织中 MMP-14 和 Ezrin 表达阳性率显著高于健康组织和癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.017$),而健康组织和癌旁组织 MMP-14、Ezrin 表达阳性率组间比较差异无统计学意义($P > 0.017$)。MMP-14 在分化程度低、III+IV 期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中阳性率更高($P < 0.05$),而其表达情况与年龄无关($P > 0.05$)。Ezrin 在 III+IV 期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中阳性率更高($P < 0.05$),而其表达与年龄、分化程度无关($P > 0.05$)。结论 MMP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中表达阳性率高,且其表达阳性率随着肿瘤的生长、发展、转移而升高,能够作为子宫内膜癌预后指标。

关键词:基质金属蛋白酶-14; 膜细胞骨架连接蛋白; 子宫内膜癌

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.054 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)09-1344-03

子宫内膜癌是临床上常见的妇科恶性肿瘤,具有较高的发病率,约占据女性生殖系统恶性肿瘤的 20%~30%,且表现出不断上升趋势,严重威胁妇女健康^[1]。子宫内膜癌细胞除了具有无限制增殖的恶性生物学行为外,还具有局部浸润及转移的生物学行为,导致患者生存期短,预后差^[2]。基质金属蛋白酶-14(MMP-14)是一种跨膜蛋白水解酶,在肿瘤生长、浸润及转移过程中发挥重要作用^[3],但目前 MMP-14 在子宫内膜癌中表达的研究甚少。另外,Ezrin 属于膜蛋白骨架连接蛋白,在肿瘤广泛浸润基质时其水平表达明显升高,促进肿瘤的浸润与转移^[4]。本研究主要通过检测 MMP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中的表达及其与年龄、肿瘤、分化程度、TNM 分期、肌层浸润深度、淋巴转移等因素的关系,分析其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集于本院接受治疗的 90 例子宫内膜癌患者作为研究对象,所有患者均经病理学确诊为子宫内膜癌。年龄 48~70 岁,平均(63.2±5.9)岁。分化程度:低分化 38 例,中分化 52 例。TNM 分期:I 期 18 例,II 期 22 例,III 期 40 例,IV 期 10 例。肌层浸润深度:≤1/2,32 例;>1/2,58 例。淋巴转移:48 例发生淋巴转移,42 例未发生淋巴转移。同时选取

30 例健康者作为健康对照组,年龄 46~69 岁,平均(63.7±6.2)岁。研究对象与健康对照组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 将所采集的子宫内膜癌组织、癌旁组织(距离癌组织边缘 3 cm 处,经病理确诊为非癌组织)及健康子宫内膜组织进行免疫组织化学染色。4%甲醛固定组织后石蜡包埋,切片(切片厚度约为 4 μm),免疫组织化学方法为 ABC 法。同时设置阳性对照和阴性对照。

1.3 评价指标 MMP-14 定位于胞浆或细胞膜,当细胞质无染色或阳性细胞数小于 10%,或者细胞膜阳性细胞小于 10%或细胞膜染色不完整为(-);阳性细胞数大于 10%或细胞膜连续染色的细胞数大于 10%为(+). Ezrin 广泛存在于健康组织的细胞膜中,仅细胞膜染色时为(-);细胞膜和细胞质均染色或者仅细胞质染色均为(+). 比较健康组织、癌旁组织、癌组织中 MMP-14、Ezrin 表达阳性率,并分析其表达与年龄、分化程度、TNM 分期、肌层浸润深度及淋巴转移等因素的关系。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计学软件分析,计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 MPP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌组织中的表达情况 采用免疫组化染色分析 MPP-14 和 Ezrin 在正常子宫内膜组织、癌旁组织和癌组织中的表达情况,结果显示,MPP-14 阳性率分别为 33.3%、38.9%、85.6%,Ezrin 阳性率分别为 40.0%、43.3%、90.0%,3 组间 MPP-14 和 Ezrin 表达阳性率差异有统计学意义($P < 0.05$)。进行两两比较显示,子宫内膜癌组织中 MPP-14 和 Ezrin 表达阳性率显著高于健康组织和癌旁组织,组间比较差异有统计学意义($P < 0.017$)(3 组研究对象两两比较时检验水准 $\alpha = 0.05/3 = 0.017$),而健康组织和癌旁组织 MPP-14、Ezrin 表达阳性率组间比较差异无统计学意义($P > 0.017$)。见表 1。

2.2 MPP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中的临床意义分析 对 MPP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌组织中表达情况进行影响因素分析,结果显示,MPP-14 在分化程度低、Ⅲ+Ⅳ期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中表达阳性率更高($P <$

0.05),而其表达情况与年龄无关,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Ezrin 水平在Ⅲ+Ⅳ期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中表达率更高($P < 0.05$),而其表达与年龄、分化程度无关,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 MPP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌组织中的表达情况[n(%)]

组织部位	n	MPP-14		Ezrin	
		阳性	阴性	阳性	阴性
正常组织	30	10(33.3)	20(66.7)	12(40.0)	18(60.0)
癌旁组织	90	35(38.9)	55(61.1)	39(43.3)	51(56.7)
癌组织	90	77(85.6)	13(14.4)	81(90.0)	9(10.0)
χ^2		49.07		42.75	
P		0.00		0.00	

表 2 MPP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中的影响因素分析[n(%)]

因素	组别	n	MPP-14			Ezrin		
			阳性	χ^2	P	阳性	χ^2	P
年龄	≤60 岁	34	28(82.4)	0.13	0.72	30(88.2)	0.00	0.94
	>60 岁	56	49(87.5)			51(91.1)		
分化程度	低分化	38	36(94.7)	4.49	0.03	35(92.1)	0.04	0.83
	中高分化	52	41(78.8)			46(88.5)		
TNM 分期	I+II	40	29(72.5)	9.93	0.00	32(80.0)	6.12	0.01
	Ⅲ+Ⅳ	50	48(96.0)			49(98.0)		
肌层浸润深度	≤1/2	32	22(68.8)	9.34	0.00	25(78.1)	5.87	0.02
	>1/2	58	55(94.8)			56(96.6)		
淋巴转移	有	48	46(95.8)	8.79	0.01	47(97.9)	5.40	0.02
	无	42	31(73.8)			34(80.0)		

3 讨论

子宫内膜癌是原发于子宫内膜上皮的一种恶性肿瘤,恶性程度高,严重威胁妇女健康,其不良预后与肿瘤的快速浸润及转移密切相关^[5]。因此,探讨与子宫内膜癌浸润和转移有关的预后评估指标具有重要的临床意义。

MMP-14 属于基质金属蛋白酶(MMP)家族的重要成员,定位于细胞质或细胞膜,是一种跨膜蛋白水解酶,能够降解细胞外基质的所有成分,促进肿瘤细胞的浸润和转移^[6]。研究显示^[7],MMP-14 在发挥作用时,能够有效活化 MMP 家族其他成员,而活化的 MMP 家族其他成员又将反作用于 MMP-14,促进 MMP-14 的表达,形成恶性循环,促进肿瘤细胞转移。另外,MMP-14 能够促进肿瘤细胞间质产生较多的 MMP 原酶,一方面直接发挥降解细胞外基质的作用,另一方面能够诱导 MMP 家族其他成员发挥级联反应^[8]。目前,研究已经证实 MMP-14 在食管癌、甲状腺癌等多种肿瘤中高水平表达,参与了肿瘤发生发展过程^[9],但关于 MMP-14 在子宫内膜癌中表达的研究甚少。Ezrin 是一种膜细胞骨架连接蛋白,广泛存在于健康组织的细胞膜中,作为络氨酸-磷酸激酶作用底物,在调节信号传导及对信号反应功能中具有重要作用^[10]。当肿瘤细胞过度增殖及扩散时,细胞质中高表达 Ezrin,促进细胞迁移及细胞形态变化需要的细胞骨架重组,破坏细胞骨架的正常结构,促进肿瘤细胞的浸润及转移^[11]。细胞学研究显示^[12],与低转移能力的子宫内膜癌细胞系相比,具有高转移能力的子宫

内膜癌细胞系 Ezrin 表达水平升高,而抑制 Ezrin 表达后,细胞系的侵袭能力显著降低,进一步说明了 Ezrin 与肿瘤细胞转移的密切关系。这些研究均为 MMP-14 和 Ezrin 作为子宫内膜癌预后指标提供了重要的理论基础。

本研究发现,MPP-14 在健康子宫内膜组织、癌旁组织和癌组织中表达阳性率分别为 33.3%、38.9%、85.6%,Ezrin 表达阳性率分别为 40.0%、43.3%、90.0%。统计分析显示,子宫内膜癌组织中 MPP-14 和 Ezrin 阳性率显著高于健康组织和癌旁组织,差异有统计学意义($P < 0.017$),而健康组织和癌旁组织 MPP-14、Ezrin 阳性率组间比较差异无统计学意义($P > 0.017$),同时结果表明 MPP-14 和 Ezrin 的表达与子宫内膜组织细胞的良恶性直接相关。随后,影响子宫内膜癌组织 MPP-14 和 Ezrin 表达影响因素分析显示,MPP-14 在分化程度低、Ⅲ+Ⅳ期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中表达阳性率更高,而其表达情况与年龄无关;Ezrin 在Ⅲ+Ⅳ期、肌层浸润深度大于 1/2 及有淋巴转移患者中表达率更高,而其表达与年龄、分化程度无关;同时,MMP-14 与 Ezrin 参与了子宫内膜癌细胞的发生发展过程,促进肿瘤细胞的浸润和转移,这主要与 MMP-14 直接降解细胞外基质、诱导活化家族其他成员共同降解细胞外基质作用及 Ezrin 促进细胞迁移及细胞形态变化需要的细胞骨架重组,破坏细胞骨架正常结构等作用有关。

综上所述,MMP-14 和 Ezrin 在子宫内膜癌中表达阳性率

高,且其表达阳性率随着肿瘤的生长、发展、转移而升高,能够作为子宫内膜癌预后指标。

参考文献

[1] Arnaiz J, Munoz AB, Verna V, et al. Schneider J magnetic resonance imaging for the Pre-Surgical assessment of endometrial cancer; results in a routine clinical setting, outside dedicated trials; a cross-sectional study[J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(4): 1891-1894.

[2] Su C, Fan M, Lu L, et al. Effects of silencing MTA1 gene by RNA interference on invasion and metastasis of endometrial carcinoma[J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2016, 37(1): 59-62.

[3] 刘敏, 曾霞, 侯恩存, 等. Glypican3, MMP-9 和 MMP-14 在原发性肝癌中的表达与临床意义[J]. *重庆医学*, 2014, 43(2): 173-176.

[4] 奚美丽, 李俊, 鹿欣. Ezrin 蛋白在宫颈癌中表达的临床意义及其与 PCNA, MMP-2, MMP-9, HPV E6 蛋白的关系[J]. *中国癌症杂志*, 2013, 23(11): 904-909.

[5] Zamani N, Modares Gilani M, Zamani F, et al. Utility of pelvic MRI and tumor markers HE4 and CA125 to predict depth of myometrial invasion and cervical involvement in endometrial cancer [J]. *J Family r Reprod*

Health, 2015, 9(4): 177-183.

[6] 张金玲, 费雁, 陈伟, 等. MMP-2, MMP-14, TIMP-2 在胃癌组织中的表达及意义[J]. *华中科技大学学报(医学版)*, 2013, 42(2): 227-230.

[7] 苗杰, 许欣, 徐国萍, 等. 胃癌中 Ezrin、MMP-14 的表达及相关性[J]. *临床与实验病理学杂志*, 2014, 30(6): 614-618.

[8] 林大为, 于德安, 李勤, 等. 侵袭性垂体腺瘤患者临床特征与 MMP-14、VEGF 表达相关性分析[J]. *医学分子生物学杂志*, 2015, 12(5): 277-280.

[9] 王东明, 薛晶, 申兴斌, 等. MTA2 和 MMP-14 在结肠癌组织中的表达及意义[J]. *承德医学院学报*, 2015, 32(2): 104-106.

[10] 刘秀艳, 冯文博. 乳腺癌组织中 Ezrin 蛋白的表达观察[J]. *山东医药*, 2015, 55(43): 72-73.

[11] 陆俊, 曹龙龙, 黄昌明, 等. Ezrin 蛋白在胃癌增殖侵袭过程中的作用及其机制初探[J]. *福建医科大学学报*, 2015, 49(5): 273-279.

[12] 王冉冉. 子宫内膜癌中 Ezrin 蛋白 CD44-v6 的表达及其临床意义[J]. *内蒙古医学杂志*, 2013, 45(4): 398-401.

(收稿日期:2016-12-27 修回日期:2017-01-25)

• 临床探讨 •

评估 3 种标本及标本类型对 PIVKA- II 检测的影响

朱 毅, 裴 锋[△]

(湖北省肿瘤医院检验科, 武汉 430079)

摘要:目的 评估溶血、脂血、黄疸及标本类型对异常凝血酶原(PIVKA- II)检测的影响,以及比较血浆和血清标本对 PIVKA- II 检测是否存在差异。**方法** 收集 2015 年 3—6 月健康体检人群血液标本 65 例,分别加入溶血性血红蛋白、三酰甘油、总胆红素,采用化学发光法测定原始标本以及加入干扰物标本的 PIVKA- II 浓度。同时收集肝癌患者分离胶促凝标本及与之对应的 EDTA 抗凝标本 80 例,检测 PIVKA- II 浓度,进行比较。**结果** 健康体检人群血清 PIVKA- II 浓度为(22.5±0.8)U/L,溶血、脂血、黄疸血标本血清对 PIVKA- II 浓度的影响度均小于 5%。肝癌患者分离胶促凝管标本(血清)与对应的 EDTA 抗凝管标本(血浆)中 PIVKA- II 浓度分别为(473.33±218.0)U/L、(487.25±222.2)U/L,差异无统计学意义($P=0.084$)。**结论** 溶血、脂血、黄疸对 PIVKA- II 的检测尚无显著影响,血清标本与血浆标本的 PIVKA- II 检测无差异,临床上测定 PIVKA- II 可选取血清或血浆标本。

关键词:溶血; 脂血; 黄疸血; 异常凝血酶原

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.09.055 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)09-1346-02

在日常检验工作中常遇到一些结果波动较大、与临床诊断不相符的结果,往往被误认为检验结果不准确,而实际上影响检验结果的因素较多,不仅有实验中与实验后的误差,包括仪器、试剂、检测条件、人员差异等影响因素,还有实验前的误差,如患者本身、标本采集、储存和转运等^[1-3]。在实验误差中实验前因素占 70%,其中标本因素是最主要的原因^[4]。异常凝血酶原(PIVKA- II)是出现在维生素 K 缺乏、华法林或苯丙香豆素治疗患者中的一种异常脱羧基凝血酶原,被确认为除甲胎蛋白(AFP)外又一肝癌血清学标志物。本研究就分析前常遇到的几种标本(脂血、溶血、黄疸血)对肝癌标志物 PIVKA- II 检测的影响,以及血浆标本与血清标本对 PIVKA- II 检测结果

是否存在差异进行分析,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院健康体检人群 65 例,其中男 34 例,女 31 例;年龄 20~56 岁,平均 36.5 岁。另选取湖北省肿瘤医院肝癌患者分离胶促凝管标本 80 例,与之对应的 EDTA 抗凝管标本 80 例。

1.2 仪器与试剂 溶血性血红蛋白(Hb)(114 g/L,上海碧迪医疗有限公司),三酰甘油(TG)(4.5 mmol/L,上海江莱生物公司),总胆红素(TBIL)(220.5 μmol/L,上海江莱生物公司)。美国雅培 Abbott 公司 PIVKA- II 检测试剂盒、ARCHITECT-IU2000 化学发光免疫分析仪;由雅培公司生产并提供原装配

[△] 通信作者, E-mail: yujings9774@sina.com.cn.